

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CAROL-DAVILA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL
INFERTILITĂȚII ASOCIATE
ENDOMETRIOZEI

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. RADU VLĂDĂREANU

Student-doctorand:
DR. MIRCEA OANA



BUCUREȘTI
2017

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CAROL-DAVILA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL
AL INFERTILITĂȚII ASOCIATE
ENDOMETRIOZEI**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RADU VLĂDĂREANU

Student-doctorand:

Dr. Mircea Oana



București
2017

CUPRINS

Abrevieri	4
PARTEA GENERALĂ	5
CAPITOLUL I.	5
Introducere	5
Definiția	5
Stadializarea endometriozei	5
Fiziopatologie	6
Asocierea cu infertilitatea	7
Diagnostic	7
CAPITOLUL II.	9
TRATAMENT	9
Tratament medicamentos	9
Tratament chirurgical	10
CAPITOLUL III	11
CONTROVERSE ÎN TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII ASOCIATE ENDOMETRIOZEI	
PARTEA SPECIALĂ	12
Introducere	12
Obiective	12
CAPITOLUL IV	12
IMPACTUL NEFAVORABIL AL CHISTECTOMIEI LAPARO- SCOPICE A ENDOMETRIOAMELOR ASUPRA OVARULUI.	
Introducere	12
Material și metodă	12
Rezultate	12
CAPITOLUL V	
INFLUENȚEAZĂ VALORILE AMH-ULUI PREOPERATOR RATA SARCINILOR LA FEMEILE CARE AU URMAT TRATAMENT CHI- RURGICAL PENTRU ENDOMETRIOZĂ SEVERĂ?	14
Introducere	14
Material și metodă	14
Rezultate	14

CAPITOLUL VI	16
REZULTATELE REPRODUCTIVE DUPĂ ABLAȚIE CU ENERGIE DE PLASMĂ COMPARATIV CU CHISTECTOMIA LA PACIENTE INFERTILE CU ENDOMETRIOM OVARIAN: UN STUDIU COMPAR- ATIV MULTICENTRIC PROSPECTIVE	
Introducere	16
Material și metodă	16
Rezultate	17
CAPITOLUL VII	
CONCLUZII	20
	20
BIBLIOGRAFIE	21

ABREVIERI

AINS- antiinflamatoare nesteroidiene

AMH- antimullerian hormon

ART- tehnici de reproducere asistată

ASRM- American Society of Reproductive Medicine

CCTIRS- Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le Domaine de Santé

CNIL- Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COC- contraceptive orale combinate

CHU- Centre Hospitalier Univeritaire

CIRENDO- Cohorta inter-regională a femeilor pentru paciente cu endometrioză din Nord-Vestul Franței

DIU- dispozitiv intra uterin

DMPA- medroxiprogesteron acetat depot

ET- embryo transfer

ESHRE- European Society for Human Reproduction and Embriology

FSH- hormon de stimulare foliculară

GnRH- gonadotropin releasing hormone

ICSI- Intracytoplasmic sperm injection

IUI- inseminare intra-uterină

IVF- fertilizare in vitro

IRB- Institutional Review Board

LH- hormonul luteinizant

nn-nou născut

SEU- sarcină extrauterină

STATA- statistical data – (abbreviation)

SPRMs- modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron

THS- terapie hormonală de substituție

VAS- score- Visual Analog Scale for pain

VEGF-vascular endothelial grow factor

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I.

INTRODUCERE

1.1 Definiția endometriozei

Endometrioza este o patologie estrogen- dependentă, descrisă pentru prima dată în 1860 de către anatomo-patologul Von Rokitansky, caracterizată prin prezența de țesut endometrial în afara cavității uterine.¹

În pofida numeroaselor studii care îi sunt dedicate, endometrioza rămâne o patologie enigmatică și mai ales controversată, atât în privința etiopatogeniei cât și a managementului.

În România prevalența endometriozei nu este exact cunoscută, literatura mondială estimând un procent între 6 și 10% din populația feminină de vârstă reproductivă, 50-60% dintre femeile și adolescentele cu durere cronică pelvină și mai mult de 50 % dintre femeile cu infertilitate.^{1,2}

Endometrioza este o patologie benignă, capabilă să inducă un dezechilibriu al calității vieții cu răsunet asupra vieții profesionale și mai ales asupra planificării familiale.

Există trei tipuri de endometrioză, endometrioză superficială peritoneală, endometrioza ovariană sau chiste ovariene endometrioze și endometrioza profundă.

Endometrioza profundă se definește ca fiind prezența de leziuni endometrioze în retroperitoneu sau în peretele organelor pelvine cu o profunzime de cel puțin 5mm.³

Simptomatologia dată de endometrioză se caracterizează preponderent prin două mari acuze: durerea pelvină (dismenoree, durere pelvină ciclică sau dispareunia) și infertilitatea. În funcție de gradul de severitate se pot asocia alte manifestări precum: disurie, durere la defecație, constipație sau diaree, tenesme. Datorită faptului că este o patologie evolutivă, între primele manifestări și diagnostic pot trece ani.⁴

1.2 Stadializarea endometriozei

Principala clasificare a endometriozei este cea a Societății Americane de Fertilitate revizuită (rAFS) , definită în 1979, revizuită în 1985 și 1996.⁵ (Figura nr 1)

Sunt acordate puncte fiecărei leziuni endometriozei fie peritoneală, fie ovariană, în funcție de talia leziunii, profunzimea leziunii endometriozei precum și prezența obliterării Douglasului și cea a aderențelor, astfel existând patru stadii de boală.^{5,6} (Figura 1 și 2)

Analizând tipul leziuni găsite în fiecare din clasa scorului rAFS s-a aratat ca 95% din femeile cu un scor rAFS stadiul I sau II au leziuni endometrioze superficiale, rAFS stadiul III și IV prezintă chist ovarian endometriozeic fie cu diametrul < 3cm și unilateral sau > de 3 cm și bilateral. Acest scor are valoare prognostică asupra fertilității pacientei dar nu există o bună corelație între stadiul patologiei, durere și respectiv infertilitate.⁵

1.3 Fiziopatologia Endometriozei

Există mai multe teorii care stau la baza fiziopatologiei endometriozei însă astăzi etiologia ramâne încă neclară.

Teoria Menstruației Retrograde

Este prima teorie și cea mai universal acceptată - menstruația retrogradă de la nivelul trompelor uterine duce la o subsecventă diseminare a celulelor endometriale în lichidul peritoneal și ulterior în întreaga cavitate peritoneală- teorie enunțată de Sampson in 1927.⁷

Teoria inducției

Această teorie se bazează pe un fenomen bine cunoscut in embrologie: inducția - transformarea unui țesut sub influența unui țesut adiacent sub influența anumitor factori exogeni sau endogeni.⁸ *In vitro* studiile au arătat potențialul epiteliului ovarian de a se transforma în leziune endometrială sub influența estrogenilor.⁹ Aceasta teorie rămâne la nivel de cercetare.

Teoria sistemului imun

Modificările ce apar în țesutul endometrial ectopic alterează caracteristicile celulelor endometriale și fac ca acestea să aibă o tendință mai mare de implantare și proliferare.¹⁰

Această teorie ar putea fi una importantă și ea combate teoria lui Sampson cu mențiunea ca 90% dintre femei au menstruație retrogradă.

Teoria modificărilor hormonal dependente - Rezistența crescută la progesteron;¹⁰

În timpul menstruației există o producție locală accentuată de prostaglandine E2 și F2α. Este bine cunoscut faptul că dismenoreea răspunde uneori la tratamentul cu inhibitori COX- care va duce la activarea COX2, mediată de IL1, care la rândul său va duce la activarea factorului steroidogenic 1 care acesta la rândul său va duce la creșterea expresiei genei CYP19A1 implicată în codificarea aromatazei, enzimă ce mediază transformarea

testosteronului în estradiol, pentru ca în final să existe o producție locală crescută de estradiol ce va duce la creșterea rezistenței la progesteron în endometrioză.¹⁰

Teoria metaplaziei celomice

Aceasta teorie are la baza sa originea embrionară comună a epiteliului ce tapetează cavitatea uterină, trompele și ovarele precum și a peritoneului din epiteliul celomic, astfel la nivelul acestor țesuturi s-ar putea produce metaplazii de tip endometrial, sau toate țesuturile care provin din epiteliul celomic au capacitatea de a se transforma în țesuturi ale liniei Mullerienne.¹²

Cu toate acestea, absența endometriozei de la nivelul altor țesuturi provenite din epiteliul celomic contravine acestei teorii.¹³

Teoria diseminării limfatice sau vasculare

Prezeța endometriozei în regiuni extragenitale, rară de altfel: renală, cutanată, axilară, pulmonară sau cerebrală face plauzibilă această teorie.¹³

1.4 Asocierea cu Infertilitatea

Asocierea între endometrioză și infertilitate este des raportată în literatura de specialitate. Este unanim acceptat că endometrioza constituie un element peiorativ în obținerea unei sarcini. Indexul de fecundabilitate este probabilitatea de concepție la fiecare ciclu menstrual. Acest index scade odată cu vârsta, iar în rândul femeilor cu endometrioză este între 2 și 10 % comparativ cu un index între 15-20% în rândul populației generale.¹⁴ Nu a fost explicat încă cu exactitate mecanismul prin care endometrioza provoacă infertilitate, însă au fost descrise mai multe ipoteze, precum:

1.5 Diagnostic

1.5.1 Diagnosticul clinic

Endometrioza este diagnosticată în medie la 7-11 ani de la debutul simptomatologiei.²⁴ Vârsta la momentul diagnosticului este în medie cuprinsă între 30 și 34 de ani.²⁵

Endometrioza cauzează o simptomatologie dureroasă cronică pelvină, la debut fiind ciclică, urmând a deveni continuă pe măsură ce boala progresează.

Endometrioza poate fi însă și asimptomatică între 2 și 43% din cazuri.²⁶

Localizarea atipică a endometriozei generează o simptomatologie specifică locului de implantare a nodulilor, precum: sângerare albăstruie la nivelul cicatricelor tegumentare, hemoragie catamenială cu hemoptizie în cazul endometriozei pulmonare.

Examenul clinic nu ajută foarte mult în cazul endometriozei superficiale, în schimb în endometrioza profundă ne oferă un tablou clinic pozitiv cu mai multe informații. La inspecție

se pot vizualiza mici chiste de culoare violacee ce sângerează la atingere. La tactul vaginal 85 % din leziunile endometrioze profunde se pot palpa.²⁸

1.5.2 Diagnostic paraclinic serologic

Astăzi nu există nici un test biologic care să confirme diagnosticul de endometrioză. În ceea ce privește markerul CA-125 s-au publicat mai multe studii în speranța asocierii specifice a acestuia cu endometrioza. CA-125 nu este specific endometriozei, creșterea sa plasmatică se asociază cu mai multe patologii precum cancerul de ovar, boli inflamatorii pelvine- salpingite, abces tubo-ovarian, ciroză, pancreatită. CA-125 este crescut în 38.9% din cazurile de endometrioză, iar 2.9% din pacientele cu CA 125 crescut , nu au patologie ginecologică.²⁹ Valorile plasmatică în endometrioză cresc cu gradul de severitate al bolii. În endometrioza stadiul III și stadiul IV și în endometrioza profundă valorile CA-125 sunt crescute la 43 % din paciente.³⁰

1.5.3 Diagnosticul imagistic

Pentru investigarea imagistică și pentru cartografierea leziunilor endometrioze profunde este necesar un personal special instruit în vederea efectuării acestor tipuri de investigații.

Ecografia Transvaginală

Rezonanță Magnetică Nucleară abdomino-pelvină

Eco-endoscopia rectală

Colono-scan cu aer și colonoscopie virtuală

1.5.4 Diagnosticul prin laparoscopie:

Laparoscopia este astăzi metoda de explorare prin care se vizualizează direct leziunile endometrioze astfel se prelevează biopsii din leziuni, urmate de diagnosticul final histopatologic de confirmare a endometriozei.

1.5.5 Diagnosticul histopatologic

În plan macroscopic pe piesele operatorii se evidențiază mici noduli pigmentați și îngroșarea țesuturilor adiacente leziunii datorită fibrozei cu rețracția acestora. Mucoasa digestivă în general este afectată într-un procent de 3% din cazuri, iar în ceea ce privește mucoasa vaginală există o afectare cuprinsă între 65% și 83%.³⁹

CAPITOLUL II

Tratament

Endometrioza este prin definiție o maladie cronică care afectează femeile tinere și adulte, primele ei simptome apărând după pubertate, cu o evoluție ce se stopează în majoritatea cazurilor după menopauză. Tratamentul corect al pacientelor diagnosticate cu endometrioza implică în consecință nu doar tratamentul leziunilor depistate la un moment dat ci în egală măsură profilaxia recidivelor ce pot apare în cursul anilor următori. Aproximativ 10% din paciente reclamă reapariția simptomelor după 1 an, 25% după 3 ani și 45% după 5 ani – sau o rată cumulativă de 40% după 3-5 ani, respectiv recurența depășește 20% la 2 ani și 40–50% la 5 ani.^{41,42}

2.1 Tratamentul medicamentos

În ciuda existenței de dovezi de grad înalt de credibilitate, tratamentul medical este în continuare insuficient și incorect utilizat.

În practica cotidiană un număr mare de ginecologi abordează endometrioza fără a acorda cuvenita atenție rolului complementar, esențial al terapiei medicale.

Rolul tratamentului medicamentos este de a induce amenoree cu scopul reducerii

În cazul pacientelor clasificate ca endometrioza stadiul 1 sau 2 AFSr - intervenția chirurgicală nu se asociază decât cu un beneficiu redus, de durată scurtă, deoarece peste 50% vor prezenta recidive dureroase în cursul lunilor sau anilor următori.⁴⁹

Supresia microhemoragiilor la nivelul implantelor endometrioze reprezintă actualmente singurul mijloc terapeutic de evitare a progresiei leziunilor și de reducere a implantelor.⁵⁰

Acest efect de stopare a progresiunii leziunilor pe perioada tratamentului medical a fost observat deasemenea și la nivelul nodulilor de endometrioza profundă.⁵¹

Există mai multe opțiuni ale terapiei medicamentoase cum ar fi: progestativele, estrogen-progestative, agoniști de GnRH, androgenii, AINS.

1.6.2 Tratamentul chirurgical

Indicațiile principale de tratament chirurgical al endometrioamelor se regăsesc în recomandările și ghidurile de practică clinică europene sau naționale.^{59,60,61,62,63.}

Ghidurile Naționale de Practică în Obstetrică și Ginecologie din România nu includ încă și tratamentul endometriozei.

Indicațiile principale ale tratamentului chirurgical în endometrioza sunt :

- DUREREA CRONICĂ PELVINĂ (dismenoreea, dispareunia, durerile pelvine)

- INFERTILITATEA
- RISCUL APARIȚIEI UNOR COMPLICAȚII (ruptură sau transformare malignă)

2.2.1 Tratamentul chirurgical

Laparoscopia a devenit tratamentul de referință al endometriozei.

Există trei mari categorii de tehnici chirurgicale laparoscopice în abordarea endometriozei ovariene:

- Chistectomia
- Ablatia (electrică sau laser) a cămașii chistului
- Puncția și drenajul

Procentul utilizării laparotomiei în tratamentul endometrioamelor a fost de 50% la ginecologii evaluați în 2002 de Jones în cadrul unei anchete naționale britanice.⁶⁶

CAPITOLUL III

CONTROVERSE ÎN TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII ASOCIATE ENDOMETRIOZEI

În cazul pacienților infertile cu endometrioză, înaintea alegerii tratamentului, trebuie să se facă o analiză a eventualelor modificări anatomice pelvine induse de leziunile endometrioze profunde sau superficiale și ovariene, o stadializare cât mai corectă a patologiei prin investigație imagistică special adaptată patologiei endometrioze, să se țină cont de rezerva ovariană prin analiza AMH preoperator, vârsta pacientei, durata infertilității și analiza fertilității partenerului.

Tratamentul medical în mod indubitabil și-a demonstrat superioritatea în combaterea durerii la paciențele cu endometrioză, însă pe de altă parte în ceea ce privește îmbunătățirea rezultatelor reproductive nu și-a arătat eficacitatea.¹⁴

Opțiunile pot include: cura chirurgicală- cu excizia a implantelor ectopice, inducția ovulației sau IVF. Pentru femeile cu stadiul I/II, experții consideră că decizia exciziei chirurgicale a leziunilor înaintea altor tratamente trebuie să fie luată în calcul după ce s-a analizat vârsta pacientei și rezerva ovariană.⁸³

În ultimii ani, beneficiul tratamentului chirurgical al infertilității la paciențele cu endometrioză avansată a fost demonstrat în raport cu rezultatele reproductive postoperatorii.⁵⁹

Recurgearea directă la tehnici de reproducere asistată (ART), este indicată doar în cazul pacienților cu endometrioză și infertilitate de origine tubară asociată, infertilitate masculină, sau în cazul unei endometrioze profunde, avansate, extinse, a cărei chirurgie expune la riscuri și complicații serioase.⁵⁹

Deși chirurgia laparoscopică a endometriomului este încă tratament standard, numeroase studii au arătat asocierea acestui tip de tratament cu pierderea rezervei ovariene, mai ales în cazul reintervenției asupra recidivelor.^{70,82,83,84,85}

PARTEA SPECIALĂ

INTRODUCERE

Endometrioza este o afecțiune cronică prin efectul nefavorabil pe care îl are asupra fertilității, care poate cauza o serie de comorbidități substanțiale cum ar fi: durere cronică pelvină, intervenții chirurgicale seriate și mai ales infertilitate.^{1,88,89}

OBIECTIVE

Studiul nostru și-a propus să investigheze problema tratamentului endometriozei ovariene la paciențele infertile și să propună o abordare terapeutică stratificată, concept care presupune să identificăm care grup de paciențe beneficiază optim de o anumită terapie specifică pentru ca apoi din perspectiva pacienței să identificăm care este simptomul care o afectează cel mai mult respectiv care este terapia care oferă cea mai bună ameliorare, cu cele mai reduse efecte nedorite.

CAPITOLUL IV

Studiul I: *Impactul nefavorabil al chistectomiei laparoscopice a endometrioamelor asupra ovarului.*

În ciuda numeroaselor studii care îi sunt dedicate, endometrioza rămâne o patologie enigmatică și mai ales controversată, atât din privința etiopatogeniei cât și a managementului.

Ultimul ghid clinic european publicat de ESHRE în 2014 subliniază că din cele 83 de recomandări emise, în 32 de situații aceste recomandări nu au putut fi bazate pe dovezi clinice robuste și de bună calitate, subliniind astfel nevoia de studii clinice în continuare.^{70,104}

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv în care am inclus paciențele la care s-a practicat chistectomia laparoscopică a endometriomului, paciențe operate între ianuarie 2009 și iunie 2014 în Clinica de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Clinic Universitar Târgu Mureș.

Examinarea anatomo-patologică macro și microscopică a pieselor operatorii s-a făcut în conformitate cu protocolul de patologie pentru diagnosticul de masă ovariană, fără specificații deosebite care să vizeze prezența sau absența țesutului ovarian.

REZULTATE

Dintre cele 202 cazuri consecutive de endometrioame ovariene, în 60 de cazuri s-a practicat drenajul și ablația chistului, iar în cele 152 de cazuri rămase a fost practică chirurgia excizională.

Examinarea microscopică a specimenelor chirurgicale arată că parenchimul normal ovarian a fost excizat accidental pe parcursul chistectomiei laparoscopice în 40% (n=61) din totalul cazurilor .

Vârsta medie a pacientelor a fost de 31,5 ani (între 18-52 ani). În 21 de cazuri (14%), chistectomia a fost executată din cauza recurenței după o intervenție chirurgicală anterioară.

În 61 de cazuri (40%), chistul a fost localizat pe ovarul stâng, iar în 60 de cazuri (39,5%) pe ovarul drept. Treizeci și două de femei (20,5%) au fost tratate cu chisturi endometrioze ovariene bilaterale.

Diametrul mediu al endometriomelor a fost de 4.70 cm (SD=0,15 cm).

În ceea ce privește extensia endometriozei, 25 de paciente (16,5%) au fost clasificate în stadiul II rAFS, 56 de paciente (36,8%) în stadiul III rAFS, și 8 paciente (5,3%) în stadiul IV rAFS. Aderențele pelvine au fost diagnosticate în 66 (43,4%) cazuri. În acest grup 81 de paciente (53%) au raportat dorința de sarcină.

Nu am identificat corelații statistic semnificative între prezența parenchimului ovarian îndepărtat și, respectiv, prezența endometriomului bilateral ($P = 0,66$). Infertilitatea diagnosticată preoperator nu s-a asociat statistic semnificativ cu prezența de țesut ovarian pe piesa operatorie ($P = 0,59$), în ciuda unei rate de 35,4% de identificare în timpul examinării microscopice.

Am observat o semnificație statistică între vârstă (în cazul pacientelor cu vârstă sub 35 de ani) și o creștere a ratei prezenței parenchimului ovarian excizat. ($P=0.004$).

Nu a fost găsită o relație semnificativă între prezența aderențelor și prezența parenchimului ovarian excizat ($P = 0,18$).

Pe de altă parte, a existat o relație statistică semnificativă între prezența parenchimului ovarian și diametrul endometriomului mai mare de 5 cm.

CAPITOLUL V

Studiul II: *Influențează valorile AMH-ului preoperator rata sarcinilor la femeile care au urmat tratament chirurgical pentru endometrioză severă?*

Scopul studiului nostru retrospectiv a fost de a investiga dacă o intervenție chirurgicală pentru endometrioză severă poate fi propusă la femeile cu rezervă ovariană scăzută.

Pentru a atinge acest obiectiv, am comparat rata de sarcini postoperatorii la pacientele infertile cu un nivel scăzut, respectiv normal de AMH, tratate pentru endometrioză avansată - stadiile rAFS 3 și 4.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacientele incluse în acest studiu au fost tratate din iunie 2010 până în mai 2015 la Departamentul de Ginecologie al Spitalului Universitar din Rouen cu diagnosticul de endometrioză stadiul 3 și 4, asociată cu infertilitate. Aceste paciente au avut fie endometrioză infiltrativă profundă, fie endometriom ovarian cu mărime de peste 3 cm diametru.

Evaluarea preoperatorie a nivelului de AMH s-a efectuat cu 1-12 săptămâni înainte de operație pentru a realiza o evaluare sistematică a rezervei ovariene.

Evaluarea AMH a fost efectuată postoperator la 2 luni după terminarea terapiei medicale administrate post-operator pentru consolidarea rezultatelor operatorii, adică la momentul în care bilanțul fertilității a fost acela care decidea calea de urmat a metodei de concepție la pacientele cu intenție de sarcină. Astfel, evaluarea a fost în mod obișnuit asociată cu evaluarea FSH și LH (în ziua a III-a a ciclului menstrual), a estradiolului (în zilele a III-a și a XII-a), a progesteronului (ziua a XXIII-a), cu evaluarea numărului foliculilor antrali, a spermogramei și histerosalpingografiei.

Pacientele au fost încadrate în două grupe, în funcție de nivelul AMH preoperator: paciente cu AMH > 2 ng / ml au fost incluse în grupul A, iar cele cu AMH <2 ng / ml în grupul B.

Am înregistrat timpul de la intervenția chirurgicală până la apariția primei sarcini, precum și rezultatele sarcinii: naștere, avort spontan, sarcină ectopică sau sarcină în curs de peste 12 săptămâni.

Pentru fiecare sarcină am înregistrat modul de concepție: spontană sau prin tehnici de reproducere asistată.

Analiza statistică a fost realizată folosind software-ul Stata 11,0 (StataCorpLP).

REZULTATE

Nivelul AMH preoperator a fost de $4,3 \pm 2,1$ ng / ml în grupul A, față de $1 \pm 0,5$ ng / ml în grupul B ($P < 0.001$). După intervenția chirurgicală, nivelurile postoperatorii de AMH au fost, respectiv $3,4 \pm 2,5$ ng / ml și $1,2 \pm 0,9$ ng / ml ($P = 0.001$).

Printre aceste 180 de paciente, 135 (75,4%) au avut dorință de sarcină timp de mai mult de 1 an înainte de intervenție: 99 (74,4%) în lotul A și 36 (78,2%) în lotul B ($P = 0.38$).

Ablația endometriomului ovarian cu energie plasma a fost efectuată la 145 de paciente (80,6%) iar 134 (74,4%) de paciente au rămas însărcinate, din care prin concepție spontană în 74 (55,2%) de cazuri. Rata sarcinii în grupele A și B a fost 74,6% (100 de paciente) și 73,9% (34 de paciente; $P = 0.52$), în timp ce rata concepției spontane a fost de 54% (54 de femei) respectiv 58,8% (20 de paciente); ($P = 0.17$).

Probabilitate de sarcină a fost calculată cu ajutorul curbelor Kaplan –Meier (Figura 9). Pe parcursul întregii perioade de urmărire curbele au fost apropiate prin urmare compararea lor nu a decelat diferență statistică semnificativă.

Impactul independent al nivelului AMH preoperator asupra probabilității de a naște un făt viu nu a fost semnificativ statistic după ajustarea a mai multor variabile de interes clinic: vârsta pacientelor, antecedente de chistectomie ovariană, ablația endometrioamelor ovariene, infertilitate preoperatorie și chirurgie colorectală pentru tratarea endometriozei.

A existat o relație semnificativă inversă între nivelul AMH și vârsta pacientelor.

Pacientele cu AMH foarte scăzut ar putea fi afectate de leziuni mai avansate, deoarece timpul operator și rata de colostomă tranzitorie au fost semnificativ mai mari. În plus, a existat o tendință spre aplicarea mai frecventă a rezecției colorectale la pacientele cu un nivel de AMH foarte scăzut.

Cu toate acestea rata sarcinii și probabilitatea de sarcină la 12 și 24 de luni nu a fost statistic diferită între cele trei grupuri de paciente respectiv, 59.5% (95% CI, 49.3%–70%) și 77.4% (95% CI, 68%–85.4%); 57.1% (95% CI, 34%–83%) și 78.6% (95% CI, 55.2%–94.8%); și 46.7% (95% CI, 25.6%–73.7%) și 73.3% (95% CI, 50.4%–91.7%).

CAPITOLUL VI

Studiul III: *Rezultatele reproductive după ablație cu energie plasma comparativ cu chistectomia la paciente infertile cu endometriom ovarian: un studiu comparativ multicentric prospectiv.*

Chistectomia este actualmente tratamentul recomandat pentru endometrioamele ovariane din cauza unei rate mai înalte a sarcinilor și a ratei de recurență mai mică în comparație cu drenajul și ablația.⁷⁰

Aceste recomandări se bazează în principal pe două studii randomizate care au comparat chistectomia cu ablația chisturilor prin utilizarea de curent bipolar.^{143,144}

Date recente privind ablația endometriomului prin folosirea energiei cu răspândire termică redusă în adâncime, cum ar fi laser CO2 și energie plasma, au reportat rezultate bune în ceea ce privește rata sarcinilor și riscul de recurență.^{150,135,151}

Material și Metodă

Pacientele incluse în acest studiu au fost tratate între iunie 2009 și iunie 2014 cu endometrioză pelvină cu chist endometrioic unilateral sau bilateral ovarian, mai mare de 3 cm în diametru și infertilitate.

Toate pacientele și-au exprimat dorința de sarcină postoperatorie.

Baza de date CIRENDO, (The North-West Inter Regional Female Cohort for Patients with Endometriosis, NCT02294825) este o cohortă prospectivă finanțată de grupul G4 (Spitalele universităților din Rouen, Lille, Amiens și Caen, Franța) și Asociația Chirurgilor de Endometrioză (Association of Endometriosis Surgeons) ROUENDOMETRIOSE, Franța.

Pacientele au fost înregistrate în baza de date CIRENDO numai atunci când endometrioza a fost confirmată prin explorare chirurgicală și biopsie.

Urmărirea postoperatorie a fost bazată pe date incluse în chestionarele completate la 1, 3 și 5 ani după operație. Înregistrare prospectivă și analiza datelor au fost aprobate de autoritățile franceze CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) și CCTIRS (Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).

Studiul a fost aprobat de IRB al Universității din Rouen.

Toate pacientele au fost operate prin laparoscopie și au fost practicate două tehnici chirurgicale în funcție de politica fiecărui departament: chistectomia - printr-o procedură standardizată care combină tracțiunea cămășii chistului și excizia aderențelor cu ovarul sau ablație cu energie plasma (Plasmajet® System, Plasma Surgical, Inc., Roswell, GA, USA).^{65,86} Dimensiunea de 3 cm în diametru a fost aleasă în conformitate cu datele anterioare din literatură și recomandările de tratament ale endometriomului.⁷⁰ Vaporizarea suprafeței interioare a chistului este apoi realizată folosind energie plasma în mod de coagulare setat la 40 ultra, la o distanță medie de 5 mm de la vârful piesei de mână, cu un timp de expunere limitată la 1 secundă.⁸⁶ Toate procedurile au fost complet înregistrate în baza de date CIRENDO. Toate pacientele au fost infertile și au încercat fără succes să devină gravide timp de mai mult de 1 an. Tratamentul medical supresiv cu analogi de GnRH însoțit de terapie addback sau pilule contraceptive a fost administrat preoperator cu o lună înainte de operație cu scopul de a reduce inflamația și evitarea sângerărilor menstruale și ulterior pe durata primelor luni după operație. În studiul de față, am înrolat doar paciente a căror urmărire a depășit 12 luni. Analiza statistică a fost realizată folosind Stata 11.0 software (StataCorpLP, Lakeway Drive, TX 77845, USA). Pacientele tratate prin ablație cu energie plasma (cazuri) au fost comparate cu pacientele tratate prin chistectomie (control).

REZULTATE

Căutarea “endometriom ovarian mai mare de 3 cm” în baza de date CIRENDO a avut ca rezultat o serie consecutivă de 299 de paciente. După o evaluare aprofundată a datelor înregistrate și a rapoartelor chirurgicale, 148 de femei au fost excluse din studiu din următoarele motive: 14 (4.7%) paciente au avut histerectomie, la 13 (4.3%) femei diametrul endometriomului intraoperator a fost mai mic de 3 cm, 112 (37.5%) femei au continuat luarea pilulelor contraceptive în timpul perioadei de urmărire și care au dorit să amâne sarcina și 9 (3%) paciente care nu au putut fi urmărite din cauza schimbării adresei, a numărului de telefon sau adresei de e-mail. Dintre cele 151 de paciente rămase, 47 nu au fost înregistrate preoperator ca fiind infertile. Rezultatul a fost includerea a 104 paciente infertile (34.8%). (Figura 8). Ele au fost tratate în șase departamente chirurgicale afiliate la patru spitale universitare și la două unități private. Ablația endometrului folosind energie plasma fost efectuată în cazul a 64 paciente (61.5%) iar chistectomia în cazul a 40 paciente (38.5%).

Pacientele înrolate în grupul Plasmajet au avut o rată mai mare de endometrioză profundă, cu afectare rectală și obliterarea fundului de sac Douglas și scorul rAFS mai mare.

Terapia medicamentoasă preoperatorie a fost mai frecvent administrată în grupul plasmajet datorită practicii specifice fiecărei facilități.

Media de urmărire a fost 35.3 ± 17.5 luni (între 12-60 luni)..

Rezultatele reproductive postoperatorii au fost comparabile între cele 2 grupuri.

Pe parcursul perioadei de urmărire au fost înregistrate 76 de sarcini (73.1%): 24 de sarcini au rezultat prin concepție spontană naturală (31.6%): 18 în grupul de energie plasma (40.1%) și 6 în grupul de chistectomie (18.8%).

La pacientele care au devenit gravide, rata de sarcină spontană a fost semnificativ mai mare în grupul de ablație (40.9% vs 18.8%, $P=0.048$).

Probabilitatea sarcinii postoperator, calculate după modelul Cox și analiza multivariată, a fost comparabilă în ambele grupuri, curbele Kaplan- Meier au fost aproape una de alta pe parcursul întregii perioade de urmărire. (Figura 9)

Probabilitatea sarcinii la 24 și 36 luni după operație în grupurile de energie plasmă și chistectomie a fost respectiv, 61.3% (95%CI 48.2-74.4%) față de 69.3% (95%CI 54.5-83%) și 84.4% (95%CI 72-93.4%) față de 78.3% (95%CI 63.8-90%) ($P=0.82$).

Nu a existat diferență statistic semnificativă între probabilitatea instalării sarcinii după oricare tip de operație după ajustarea pentru vârsta pacientelor, prezența bilaterală a chisturilor endometrioze mai mari de 3 cm, prezența endometriozei colorectale și stadiul rAFS al endometriozei după modelul analizei multivariate Cox. (Tabelul nr.2)

DISCUȚII

Studiul nostru este primul care compară probabilitatea de sarcină între paciente infertile tratate prin ablație folosind energie plasma sau chistectomie pentru tratarea endometriomului ovarian de peste 3 cm în diametru și a arătat rate comparabile de instalare a sarcinii. Studiul este justificat de către serii de cazuri anterioare, sugerând că ablația endometrială cu energie plasma este o tehnică care prezervă țesutul ovarian rezultând rate înalte de sarcini postoperator, chiar și în cazul pacientelor cu endometrioză foarte severă.^{135,86,118}

Studiul nostru prezintă câteva puncte slabe precum:

Lipsa randomizării a condus la două grupuri în care tratarea endometriomului a fost determinată de protocolul chirurgical utilizat în unitatea unde pacientele au fost internate fapt ce a făcut ca ablația cu energie plasma să fie realizată în principal la Spitalul Universității Rouen. În CHU Rouen echipa a introdus tehnica de ablație cu energie plasma în anul 2009

și aceasta este utilizată în mod obișnuit la paciențele cu endometrioză asociată cu infertilitate și dorința de sarcină.

Sistemul de ablație Plasmajet®, operează cu energie plasma- și anume flux scăzut de gaz-argon, disociat în ioni și electroni, care eliberează trei tipuri de energie: energie luminoasă, termică și cinetică (Figura 10).

Studiul nostru sugerează că ablația endometriomului cu energie plasma este o alternativă eficientă la chistectomie. Astfel se pare că chistectomia endometrioamelor bilaterale poate fi nocivă pentru rezerva ovariană, chiar dacă recent au fost reportate observații cu o concluzie opusă.^{153,154,155}

Paciențele operate la Spitalul Universitar Rouen au fost afectate de endometrioză într-un stadiu mai avansat, prezentând o rată mai mare de noduli endometrioziți și afectare digestivă mai severă, un scor rAFS mai mare și prezența endometrioamelor cu diametrul mai mare de 3 cm, bilaterale mai frecventă în grupul plasma, iar indicația de recurgere la tehnici de reproducere asistată a fost sistematică la aceste paciente. Trebuie să ținem cont că toți acești factori au avut un impact nevaforabil asupra ratei sarcinii și cu toate acestea rezultatele sunt comparabile cu cele de după chistectomie-paciente neafectate atât de sever de endometrioză. Pe de altă parte, s-a arătat recent că ablația cu energie plasma a endometriomului nu a avut nici un impact asupra ratei de sarcină.¹³⁵

Impactul vârstei femeilor asupra rezultatelor reproductive este bine cunoscut, cu o scădere semnificativă a fecundității după 32 ani și încă și mai drastică după 37 de ani.^{156,157,158} Studiul nostru prospectiv multicentric demonstrează că ablația endometriomului cu energie plasma este o alternativă valoroasă la chistectomie și permite rate de sarcină ridicate în cazul multor paciente infertile cu endometrioză severă.¹⁶⁴

CAPITOLUL VII

CONCLUZII

➤ Tratatamentul optim al pacientelor infertile care prezintă endometriom ovarian este un subiect controversat, dezbaterile dintre superioritatea chistectomiei față de ablație fiind în continuare plină de controverse.

➤ În momentul intervenției chirurgicale se impune o balansare a efectului negativ al chirurgiei asupra țesutului ovarian sănătos cu riscul de recidivă.

➤ Tehnica chistectomiei impune îndepărtarea cămășii chistului de pe cortexul ovarian, prin tracțiune și contratracțiune divergente, cu preocuparea ca leziunea involuntară asupra țesutului ovarian sănătos să fie minimă. Concomitent se impune majoră precauție în utilizarea electrochirurgiei, mai ales în zona hilului ovarian, cu posibil efect nedorit de devascularizare a ovarului. În fapt dificultatea chirurgiei endometriomului ovarian se datorează pe de o parte particularităților anatomice- endometriomul fiind un chist extraovarian - pe de altă parte dificultăților de disecție din cauza fibrozei induse de endometrioza, cu lipsa unui plan de clivaj net.

➤ La ora actuală, managementul pacientelor infertile cu endometriom ovarian se raportează la recomandările ghidului publicat de ESHRE în 2014, ghid care a formulat recomandarea practicării chistectomiei ca urmare a publicării unei meta-analize Cochrane din 2008 ce a analizat 3 trialuri randomizate, care meta-analiză a raportat superioritatea chistectomiei endometriomului asupra ablației datorită unei rate mai reduse de recurență, a unei rate superioare de diminuare a simptomatologiei și unei rate mai mari de sarcini spontane post-operator. Desigur este azi unanim acceptat că o meta-analiză a unor studii randomizate furnizează dovezile medicale cele mai valoroase, pe baza cărora se pot formula recomandările cele mai pertinente. Trebuie însă menționat că cele 3 trialuri randomizate incluse în meta –analiza Cochrane sunt deja vechi, că ele au analizat exclusiv ablația chistului cu ajutorul curentului bipolar care poate fi responsabil de un efect termic pronunțat ce se extinde în profunzimea țesutului ovarian, la un moment în care în literatură încă nu existau suficiente date privitoare la ablația cu laser sau prin intermediul energiei plasma.

➤ Dar la ora actuală există suficiente date consistente privitoare la siguranța în utilizare și eficacitatea utilizării energiilor alternative (laser și energie plasma) în chirurgia endometriozei. Aceste tehnologii permit o disecție precisă, ablație eficientă, control riguros al profunzimii de penetrare în țesuturi fără generarea de efecte termice deleterii și deci fără afectarea țesutului sănătos subiacent.

BIBLIOGRAFIE

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789–1799.
2. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, et al., Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980;24(6):251-6
3. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55(4):759-65.
4. Poncelet C, Ducarme G. Endometriosis: good practice rules for diagnostic laparoscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2007;36(2):135-40.
5. Revised American Society for Reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67 (5):817-21
6. Glowm Library. Schenke R, Glob.lib. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2008: DOI 10.3843/GLOWM.10330, accesat ultima data în 23 iulie 2017.
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:442-69
8. Bontis JN, Vavilis DT. Etiopathology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 1997;816:305-9
9. Matsuura K, Ohtake H, et al. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:18-20.
10. Bullett C, DE Ziegler D, Setti PL, et al. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. *Ann NY Acad Sci* 2004;1034:64-83.
11. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376 (9742):730-8.
12. Fujii S. Secondary müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165 (1):219-25.
13. Bruce R, Carr. *Endometriosis*, în Williams Gynecology, Editura McGraw Hill, Dallas, 2008, 225-232.
14. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59: 963-70.
15. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984 ; 41:122-30.
16. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
17. Piazzo A, Salmeri FM, Ardita FV, et al. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54 (2):82-7.
18. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
19. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, et al. Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:554-7
20. Cunha-Filho JS, Gross JL, Bastos de Souza CA, Lemos NA, Giugliani C, Freitas F, et al. Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2003 ;20:117-21.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012 ;98: 591-8.

22. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, et al. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1995;10: 91–7.
23. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):95–103.
24. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study- Part 1. *BJOG* 2008 ;115(11):1382-91.
25. Roman H, Ness J, Suciu N, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;(12):3440-9.
26. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991;36(7):513-5
27. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):719-26.
28. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(2):115-9.
29. Pittaway DE, Douglas JW. Serum Ca-126 in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 1989;51(1):68-70.
30. Lanzone A, Marana R, Muscatello R, et al. Serum Ca-a25 levels in the diagnosis and management of endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36:603-7
31. Lee HJ, Park YM, Jee BC, et al. Various anatomic location of surgically proven endometriosis: A single-center experience. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58(1):53-8.
32. Norton M, Scoutt L, Feldstein V. *Evaluarea ecografică a ovarelor*, în Callen Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie. Editia a VI-a. Editura Hipocrate , București 2016, 922-923.
33. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004 18(1):71-89.
34. Busard MP, Mijatovic V, van Kuijk C, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of (deep infiltrating) endometriosis: the value of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(4):1003-9.
35. Chassang M, Novellas S, Bloch-Marcotte C, et al. Utility of vaginal and rectal contrast medium in MRI for detection of deep pelvic endometriosis. *Eur Radiol* 2010 ; 20(4):1003-10.
36. Chapron C, Dumontier I, Dousset B. Et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 1998 13(8):2266-70
37. Vassiliev M, Suaud O, Collet-Savoe C, et al., Computed tomography-based virtual colonoscopy: an examination of colorectal endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39(6):339-45.
38. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implication and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003 ;18(1):157-61.
39. Roman H, Darwish B, Bridoux V, et al. Multiple nodule removal in multifocal colorectal endometriosis instead of "en bloc" large colorectal resection. *Gynecol Obstet Fertil* 2016 ;44(2):121-4.

40. Brosens IA. New principles in the management of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;159:18-21.
41. DeCherney AH. Endometriosis: recurrence and retreatment. *Clin Ther* 1992; 14 (6):766-72
42. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009; 15(4):441-61.
43. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, et al. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(9):1120-4.
44. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21(8):2171-4.
45. Vercellini P, Somigliana E, Dagupati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(5):504.e1-5.
46. Cheong Y, Tay P, Luk F, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? *J Obstet Gynecol* 2008 ;28(1):82-5.
47. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (6):1285-92.
48. Roman H, Sanguin S, Puscasiu L. Medical treatment of endometriosis: an obligation rather than more option! *Gynecol Obstet Fertil* 2012 ;40(5):320-5.
49. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *JSLs*. 2001;5(2):111-5.
50. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994 ;62 (1):63-6.
51. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Gonadotropin- releasing hormone agonist treatment for endometriosis of the rectovaginal septum. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1462-7.
52. Vercellini P, Frontino G, De Giorgio O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80(3):560-3.
53. Wiegratz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 2004; 64(21):2447-62.
54. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006 ;21(6):1629-34.
55. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16(11):2399-402.
56. Floyd WS. Danazol: endocrine and endometrial effects. *Int J Fertil* 1980;25(1):75-80.
57. Fedele L, Marachini M, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during danazol and buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1990 ;76(1):79-84.
58. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16(3):561-6.
59. Golfier F, Sabra M. Surgical management of endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007 ;36(2):162-72

60. Pouly JL, Canis M, Velemir L, et al. Endometriosis related infertility. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2007;36(2) :151-61.
61. Roman H. Guidelines for the management of painful endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2007;36(2) :141-50.
62. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 2698–2704
63. Roman H, Puscasiu L: Tratamentul endometriozei dureroase. Recomandări pentru practica clinică. *Chirurgia* 2008;103: 265-274.
64. Pados G, Tsolakidis D, Bontis J. Laparoscopic management of the adnexal mass. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ;1092:211–28.
65. Roman H, Bourdel N, Opris I, Puscasiu L, Marpeau L. Chirurgie pour endométriose annexielle. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Gynécologie, 41-982, 2009.
66. Jones KD, Fan A, Sutton, CJ. The ovarian endometrioma: why is it so poorly managed? Indicators from an anonymous survey. *Hum Reprod* 2002;17:845-9
67. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004 ;82(4):878-84.
68. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994 ;62(4):696-700.
69. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001398.
70. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014 ;29(3):400-12.
71. Hugheston PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1957 ;64(4):481-7.
72. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994 ;61(6):1034-8.
73. Roman H, Opris I, Puscasiu L, Marpeau L: Endometrioma Excision and Ovarian Tissue Loss: Might We Do It Better? *J Minimally Invasive Gynecol*, 2009, 16, S35
74. Tsolakidis D, Pados G, Tarlatzis BC: The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94: 71-77
75. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):177-88.
76. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, Sabourin JC. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod* 2010 ;25(6):1428-32
77. Roman H, Milles M, Vassilief M, Resch B, Tuech Jj, Huet E. Long-term functional outcomes following colorectal resection versus shaving for rectal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):762.e1-762.e9.
78. Roman H. Colorectal endometriosis and pregnancy wish: why doing primary surgery. *Front Biosci* (Schol Ed) 2015;7:83–9.
79. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, Touleimat S, Millochau JC, Abo C, Angioni S, Roman H. Does preoperative antimüllerian hormone level influence

postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril* 2017 ;107(3):707-713.

80. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337(4):217-22.

81. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 171(6):1488-504

82. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001 ;76(4):662-5.

83. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004992.

84. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD008571.

85. Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol* 2009 ;16(2):142-8

86. Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, Bourdel N. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril* 2011 ;96(6):1396-400

87. Auber M, Bourdel N, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, Roman H. Ultrasound ovarian assessments after endometrioma ablation using plasma energy. *Fertil Steril* 2011;95(8):2621-4.

88. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007;334:249–25

89. Holloch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:429–438

90. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335–338.

91. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310–315

92. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2013;19:558

93. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217–226.

94. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(Suppl 1):19–25.

95. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:2431–2432.

96. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49.

97. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006;13:349–360

98. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254–269.

99. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:3146–3154.

100. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531–1538.
101. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod* 2014, 29:2190–2198.
102. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009;92:75–87.
103. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2015, Vol.21, No.6 pp. 809–825.
104. Vercellini P, Giudice LC, Evers JLH, and Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum Reprod* 2015, 30: 1996-2004.
105. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235–258.
106. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D’Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92:68 -74 .
107. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335–338
108. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Bruhat MA. The ovarian endometrioma: why is it so poorly managed? Laparoscopic treatment of large ovarian endometrioma: why such a long learning curve? *Hum Reprod* 2003; 18:5–9.
109. Muzii L, Bellati F, Palaia I, Plotti F, Mancini N, Zullo MA, Angioli R. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: Clinical results. *Hum Reprod* 2005; 20:1981 – 1986.
110. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007;87:362–366.
111. Raffi F1, Shaw RW, Amer SA. National survey of the current management of endometriomas in women undergoing assisted reproductive treatment. *Hum Reprod* 2012;27:2712-9.
112. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77:609–614.
113. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–596.
114. Reich H, Abrao MS. Post-surgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas: is this rare problem preventable? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:339–40.
115. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabolcs B, DeVivo B, Marconi D, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:68–72.
116. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo M, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005;20:1987–92.

117. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450–3.
118. Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin Cecile, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative Recurrence and Fertility after Endometrioma Ablation Using Plasma Energy: Retrospective Assessment of a 3-Year Experience. *JMIG*, 2013 ; 20 : 573-582)
119. Harada M, Takahashi N, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:685-9.
120. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:535–49.
121. Brosens I. Endometriosis and the outcome of *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:1198–2000.
122. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 1987;74:671–5.
123. Angioni S, Cela V, Sedda F, Stochino Loi E, Cofelice V, Pontis A, et al. Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:595–8.
124. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174–80, Erratum in: *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:663.
125. Ballester M, Roman H, Mathieu E, Touleimat S, Belghiti J, Darai E. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:95–9.
126. Stochino Loi E, Darwish B, Abo C, Millischer-Bellaiche A-E, Angioni S, Roman H. Recurrent hemoperitoneum during pregnancy in large deep endometriosis infiltrating the parametrium. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:643–6.
127. Pisanu A, Deplano D, Angioni S, Ambu R, Uccheddu A. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010;16:648–51.
128. Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, Laas E, Canlorbe G, Zilberman S, et al. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol* 2014; 66: 575-87.
129. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011;95:747–50
130. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113–30;
131. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in anti-Müllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol* 2013;2013:818-912
132. Nappi L, Angioni S, Sorrentino F, Cinnella G, Lombardi M, Greco P. Anti-Müllerian hormone trend evaluation after laparoscopic surgery of monolateral endometrioma using a new dual wavelengths laser system (DWLS) for hemostasis. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:34–7.

133. Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L, Puscasiu L. Antimullerian hormone level and endometrioma ablation using plasma energy. *JSLs* 2014;18, doi: 10.4293/JSLs.2014.00002.
134. Litta P, D'Agostino G, Conte L, Saccardi C, Cela V, Angioni S, et al. Anti-Mullerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:452–4.
135. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2015;30:558–68.
136. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014;20:560–70.
137. Seifer DB, Tal O, Wantman E, Edul P, Baker VL. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antiMullerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012–2013. *Fertil Steril* 2016; 105:385–93.e3.
138. Li R, Gong F, Zhu Y, Fang W, Yang J, Liu J, et al. Anti-Mullerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study. *Reprod Biomed Online* 2016;33:506–12.
139. Salmasi A, Mettler L, Hedderich J, Jonat W, Deenadayal A, von Otte S, et al. Cut-off levels of anti-Mullerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil Steril* 2015;9:157–67.
140. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160–7.
141. Streuli I, de Mouzon J, Paccolat C, Chapron C, Petignat P, Irion OP, et al. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online* 2014;28:216–24.
142. Masse V, Ferrari P, Boucoiran I, Delotte J, Isnard V, Bongain A. Normal serum concentrations of anti-Mullerian hormone in a population of fertile women in their first trimester of pregnancy. *Hum Reprod* 2011;26:3431–6.
143. Baretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas : cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-80.
144. Alborzi S, Momtahan M, Parasanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:1633-7.
145. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009;24:495-501.
146. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: A quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1908-1914.
147. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015; 3: 738-743.
148. Ferrero S, Scala S, Racca A, Calanni L, Remorgida V, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril* 2015; 5: 1236-1243

149. Berlanda N, Vercellini P, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Gattei U. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:133-43)
150. Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, Martinez-Roman S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011;96:251-4.
151. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athanatos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2010;25:672-7.
152. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-10.
153. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and exploration of related factors assessed by serum anti Mullerian hormone: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:427-37.
154. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, Xie H, Yao S. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res* 2014;26:7-207.
155. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, Busacca M. Surgical excision of ovarian endometriomas : Does it truly impair ovarian reserve ? Long term anti-Mullerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynecol Res* 2015;11:1773-1778.
156. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13:334-8.
157. Fukuda M, Fukuda K, Andeersen CY, Byskov AG. Characteristics of human ovulation in Natural cycles correlated with age and achievement of pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2501-7.
158. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee on Gynecologic Practice;Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No.589. *Obstet Gynecol* 2014;123:719-21.
159. Matsuzaky S, Houille C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1402-6.
160. Roman H, Tuech JJ, Arambage K. Deep Rectal Shaving Followed by Transanal Disc Excision in Large Deep Endometriosis of the Lower Rectum. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 730-1.
161. Roman H, Arambage K, Pasquier G, Resch B, Huet E.: Combined Cystoscopic and Laparoscopic Approach in Deep Endometriosis of the Bladder. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 978–9.
162. Ottolina J, Castellano LM, Ferrari S, et al. The impact on ovarian reserve of CO2 laser fiber vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: a prospective clinical trial. *JEPPD* 2017, DOI:10.5301/jeppd.5000297
163. Mircea O, Puscasiu L, Resch B, et al. J Minim Invasive Gynecol. 2016 23(7):1138-1145.
164. Mircea O, Barthä E, Gheorghe M, et al. Ovarian Damage after Laparoscopic Cystectomy for Endometrioma. *Chirurgia*. 2016 111(1):54-7